

УДК 547.567.5

## СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛУ

С. Коновалова, А. Авдєєнко, О. Лисенко

*Донбаська державна машинобудівна академія,  
кафедра хімії та охорони праці,  
вул. Академічна, 72, 84313 Краматорськ, Україна  
e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua*

Запропоновано новий зручний шлях отримання похідних піразолу, – 2,3-диметил-4-(4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-1-феніл-1,2-дигідропіразол-3-онів – під час взаємодії 2,6-діалкілпохідних N-хлор-1,4-хінонмоноіміну, 2,5- та 2,6-діалкілпохідних 1,4-бензохінону з 4-аміноантипірином, що перебігає за схемою 1,2-приєднання–елімінування.

*Ключові слова:* 4-аміноантипирин, N-хлор-1,4-бензохінонмоноімін, 1,4-бензохінон, 1,2-приєднання–елімінування.

4-Аміноантипирин є гетероциклічною сполукою і похідним піразолу, що містить у своїй структурі активну аміногрупу, здатну вступати у різноманітні реакції. Похідні піразолу є біологічно активними речовинами і їх досить широко використовують як лікарські засоби [1]. Тому актуальним завданням є синтез нових сполук на основі 4-аміноантипірину та пошук простих шляхів їх одержання.

У [2–9] 4-аміноантипирин описаний як чутливий аналітичний реагент, який використовують для визначення фенолів. В основі методу лежить властивість 4-аміноантипірину вступати в реакцію конденсації з фенолами у присутності окисника з утворенням антипірилхінонімінів. Однак продукти реакції не виділялися і лише фотометричним методом визначалась їх присутність.

Раніше антипірилхіноніміни отримували внаслідок реакції N-арил(алкіл, трифторметил)сульфоніл-2,6-діалкіл-1,4-бензохінонмоноімінів з 4-аміноантипірином. Проте синтез був багатостадійним, довготривалим та давав змогу отримати лише 2,6-діалкілзаміщені похідні [10]. Мета нашої праці – розробити простий метод одержання даних сполук.

Аналіз літературних даних показав, що 1,4-бензохінонмоноіміни можуть вступати в реакцію з амінами за схемами 1,4- та 1,2-приєднання–елімінування [11, 12], а за наявності атомів галогенів у положеннях 2 і 6 хіноїдного циклу відбувається їх нуклеофільне заміщення [12, 13]. За наявності в N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінах стерично напруженого активованого зв'язку C=N реакція перебігає за схемою 1,2-приєднання з утворенням хіноїдної структури [14]. Однак в усіх випадках синтез похідних містив довготривалий багатостадійний процес отримання вихідних N-заміщених 1,4-бензохінонмоноімінів.

У цій праці ми пропонуємо два нові прості способи синтезу похідних піразолу: реакцією 4-аміноантипірину **I** з 2,6-діалкілпохідними N-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну **II a-c** (схема 1) та з 2,5- і 2,6-діалкілпохідними 1,4-бензохінону **III a-d**.

З'ясовано, що 4-аміноантипірін **I** реагує з 2,6-діалкілпохідними N-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну **II a-c** у середовищі диметилформаміду за кімнатної температури з утворенням 4-(3,5-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-2,3-диметил-1-феніл-1,2-дигідропіразол-3-онів **IV a-c** (схема 1). Раніше ці сполуки були одержані реакцією N-арил(алкіл, трифторметил)сульфоніл-1,4-бензохінонмоноімінів з 4-аміноантипірином [10], проте синтез був більш довготривалим, багатостадійним і потребував дорогих реагентів, необхідних для синтезу вихідних 1,4-бензохінонмоноімінів.

З урахуванням будови кінцевого продукту **IV** можна припустити, що на першій стадії реакції 4-аміноантипірину **I** з 2,6-діалкілпохідними **II a-c** утворюється інтермедіат **A**, що має хіноїдну структуру і є нестійкою сполукою (схема 1). Подальші перетворення цього інтермедіату призводять до утворення цільових сполук **IV a-c**. Зважаючи на це, можна припустити, що реакція 4-аміноантипірину **I** з 2,6-діалкілпохідними N-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну **II a-c** відбувається за схемою 1,2-приєднання-елімінування.

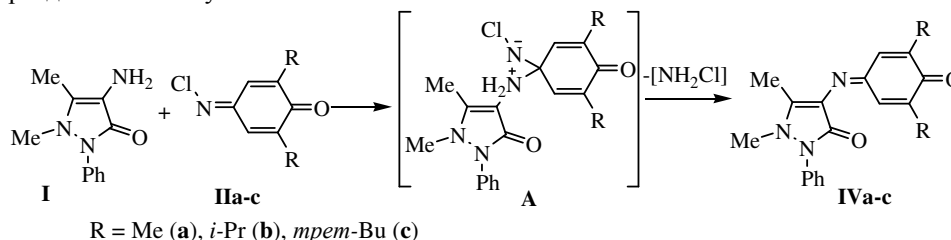


Схема 1

Сполуки **IV a-c** також отримували реакцією 4-аміноантипірину **I** з 2,6-діалкілпохідними 1,4-бензохінону **III a-c** в середовищі діоксану за кімнатної температури (схема 2). Варто зазначити, що такий метод дає змогу отримати і 2,5-диметилпохідне 1,4-бензохінону **IV d** на основі 1,4-бензохінону **III d**, що неможливо у випадку реакції з похідними 1,4-бензохінонмоноіміну.

Ми припускаємо, що реакція 4-аміноантипірину **I** з похідними 1,4-бензохінону **III** також перебігає за схемою 1,2-приєднання-елімінування, проте з утворення проміжних сполук **B** та **C** (схема 2). Інтермедіат **C** утворюється внаслідок міграції атома гідрогену від менш електронегативного атома нітрогену 4-аміноантипірину **I** до більш електронегативного атома кисню хіноїдного ядра, а подальше елімінування молекули води веде до утворення кінцевих сполук **IV a-d**.

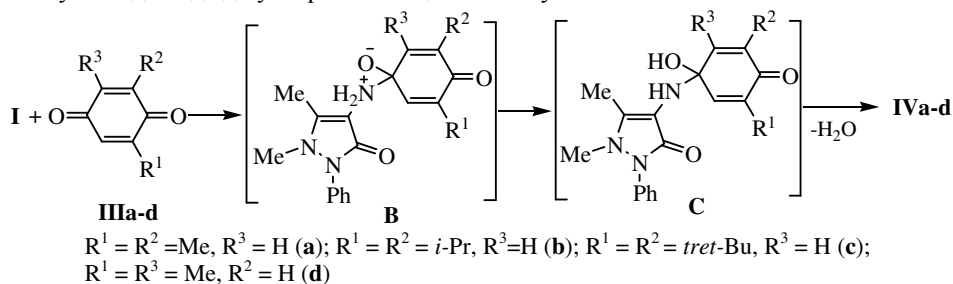


Схема 2

За допомогою програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – прогноз спектрів біологічної активності органічних сполук) [15] виконано аналіз можливої біологічної активності синтезованих сполук **IV a–d**, які показали високу ймовірність анальгетичної (неопіодної) – 0,966–0,975, протизапальної – 0,882–0,908, протисудомної активності – 0,840–0,920, а також ймовірність бути антагоністом чинника вивільнення кортикотропіну – 0,899–0,920.

Отже, у цій праці запропоновано два прості способи синтезу 4-[2,5(3,5)-діалкіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно]-2,3-диметил-1-феніл-1,2-дигідропіразол-3-онів (**IV**) на основі реакції 4-аміноантипірину з 2,6-діалкілпохідними N-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну та 2,5(2,6)-діалкілпохідними 1,4-бензохінону. Варто зазначити, що отримання похідних піразолу на основі діалкілзаміщених 1,4-бензохінонів **III a–d** є більш прийнятним, оскільки дає змогу отримати ширший спектр продуктів з вищими чистотою та виходом. З'ясовано, що взаємодія 4-аміноантипірину з діалкілпохідними N-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну та 1,4-бензохінону відбувається за схемою 1,2-приєднання–елімінування.

**Експериментальна частина.** Спектри ЯМР  $^1\text{H}$  синтезованих сполук **IV a–c** записували на спектрометрі Varian VXR-300 (300 МГц), а спектр сполуки **IV d** – на спектрометрі GEMINI-400 (400 МГц) відносно ТМС в  $\text{CDCl}_3$ . Аналіз чистоти хінонімінів **II a–c**, хінонів **III a–c** та сполук **IV a–d** проводили методом ТШХ на пластинках Silufol UV-254. Розчинник – хлороформ, елюент – етанол–хлороформ, 1:10, проявлення УФ-світлом.

2,6-Діалкілпохідні N-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну **II a–c** синтезовано за методикою [16], 2,5- та 2,6-діалкілпохідні 1,4-бензохінону **III a–d** – за [17].

**Взаємодія 4-аміноантипірину I з 2,6-діалкілпохідними N-хлор-1,4-бензохінонмоноіміну II a–c (метод а).** До розчину 2 ммоль хіноніміну **II a–c** в осушеному диметилформаміді додавали порціями 2 ммоль 4-аміноантипірину **I**. Постійно перемішували за кімнатної температури впродовж 10–15 хв. Відганяли розчинник за зниженого тиску до мінімального об'єму. Осад, що випадав, відфільтровували, перекристалізовували з етанолу та сушили.

**Взаємодія 4-аміноантипірину I з 2,5- та 2,6-діалкілпохідними 1,4-бензохінону III a–d (метод б).** До розчину 2 ммоль 4-аміноантипірину **I** в осушеному діоксані додавали порціями впродовж 30 хв та за постійного перемішування 2 ммоль відповідного хінону **III a–d**. Постійно перемішували за кімнатної температури впродовж 30 хв. Продукти **IV a–c**, що випадали в осад, не потребували додаткової очистки.

У випадку сполуки **IV d** осад не утворювався, тому застосовували додаткові стадії оброблення. Відганяли розчинник за зниженого тиску з утворенням олієподібного залишку. Цільовий продукт екстрагували киплячим бенzenом. Після видалення розчинника олієподібний залишок перекристалізували з гептану при охолодженні.

**4-(3,5-Диметил-4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідропіразол-3-он (IV a).** Вихід 71% (метод а), 85% (метод б),  $T_{\text{пл}} = 163\text{--}165^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2,05 д (3H,  $\text{Me}^2$ ,  $J$  1,2 Гц), 2,05 д (3H,  $\text{Me}^6$ ,  $J$  1,2 Гц), 2,46 с (3H, Me), 3,30 с (3H, Me–N), 7,04 к (1H,  $\text{H}^3$ ), 7,45 м (5H, Ph), 8,06 к (1H,  $\text{H}^5$ ). Знайдено, %: N 13,01; 13,31.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ . Обчислено, %: N 13,08.

**4-(3,5-Диізопропіл-4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідропіразол-3-он (IV b).** Вихід 68% (метод *a*), 86% (метод *b*),  $T_{\text{пл}} = 188\text{--}190^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,15 д (6H, *i*-Pr<sup>2</sup>,  $J$  2,4 Гц), 1,17 д (6H, *i*-Pr<sup>6</sup>,  $J$  2,4 Гц), 2,46 с (3H, Me), 3,14 м (2H, *i*-Pr<sup>2,6</sup>), 3,28 с (3H, Me-N), 6,97 уш.с (1H, H<sup>3</sup>), 7,46 м (5H, Ph), 7,93 уш. с (1H, H<sup>5</sup>). Знайдено, %: N 11,10; 11,38.  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ . Обчислено, %: N 11,13.

**4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідропіразол-3-он (IV c).** Вихід 74% (метод *a*), 88% (метод *b*),  $T_{\text{пл}} = 235\text{--}237^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,32 д (18H, *t*-Bu<sup>2,6</sup>,  $J$  4,8 Гц), 2,43 с (3H, Me), 3,25 с (3H, Me-N), 7,01 уш. с (1H, H<sup>3</sup>), 7,44 м (5H, Ph), 7,79 уш. с (1H, H<sup>5</sup>). Знайдено, %: N 10,24; 10,42.  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ . Обчислено, %: N 10,36.

**4-(2,5-Диметил-4-оксоциклогекса-2,5-дієніліденаміно)-1,5-диметил-2-феніл-1,2-дигідропіразол-3-он (IV d).** Вихід 47% (метод *b*),  $T_{\text{пл}} = 159\text{--}161^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2,04 д (3H, Me<sup>2</sup>,  $J$  1,2 Гц), 2,04 д (3H, Me<sup>5</sup>,  $J$  1,2 Гц), 2,46 с (3H, Me), 3,31 с (3H, Me-N), 6,45 уш. с (1H, H<sup>3</sup>), 7,44 м (5H, Ph), 8,08 уш. с (1H, H<sup>6</sup>). Знайдено, %: N 12,89; 13,05.  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ . Розраховано, %: N 13,08.

1. *Raghavendra K. R., Girish Y. R., Kumar K. A. et al.* Regioselective synthesis of N-formohydrazide and formyl pyrazole analogs as potent antimicrobial agents // *J. Chem. Pharm. Res.* 2015. Vol. 7. N 6. P. 361–366.
2. *Moshldes J. S.* Enzymic determination of the free cholesterol fraction of high-density lipoprotein in plasma with use of 2,4,6-tribromo-3-hydroxybenzoic acid // *Clin. Chem.* 1988. Vol. 34. N 9. P. 1799–1804.
3. *Ettingen M. B., Ruchhoft C. C., Lishka R. J.* Sensitive 4-aminoantipyrene method for phenolic compounds // *Anal. Chem.* 1951. Vol. 23. N 12. P. 1783–1788.
4. *Emerson E.* The condensation of aminoantipyrene. II. A new color test for phenolic compounds // *J. Org. Chem.* 1943. Vol. 8. N 5. P. 417–428.
5. *Emerson E., Kelly K., Beacham H. et al.* The condensation of aminoantipyrene. V. A comparison of aminoantipyrene with *p*-aminodimethylaniline, *p*-phenylenediamine, and *p*-aminophenol // *J. Org. Chem.* 1944. Vol. 9. N 3. P. 226–234.
6. *Emerson E., Kelly K.* The condensation of aminoantipyrene. VI. A study of the effect of excess base on the reaction of aminoantipyrene with phenolic compounds in the presence of oxidizing agents // *J. Org. Chem.* 1948. Vol. 13. N 4. P. 532–534.
7. *Emerson E., Sagal J.* The condensation of aminoantipyrene. VII. Hydrolysis in the presence of nitrous acid // *J. Org. Chem.* 1948. Vol. 13. N 4. P. 535–537.
8. *Gottlieb S., Marsh P. B.* Quantitative determination of phenolic fungicides // *Ind. Eng. Chem.* 1946. Vol. 18. N 1. P. 16–19.
9. *Martin R. W.* Rapid colorimetric estimation of phenol // *Anal. Chem.* 1949. Vol. 21. N 11. P. 1419–1420.
10. *Михайличенко О. Н.* Синтез, строение и реакционная способность N-сульфонилзамещенных 1,4-хинониминов: дис. ... канд. хим. наук 02.00.03 / Михайличенко Оксана Николаевна. Днепропетровск. 2012. 273 с.

11. Бурмистров К. С., Торопин Н. В., Галамай В. И. и др. Необычная реакция N-(*n*-толил)-1,4-бензохинонмоноимина с *n*-толуидином // Журн. орг. химии. 1996. Т. 32. Вып. 8. С. 1274–1275.
12. Бурмистров К. С., Бурмистрова А. К. Реакция N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов с *n*-толуидином // Журн. орг. химии. 1998. Т. 34. Вып. 6. С. 907–911.
13. Бурмистров К. С. Синтез и реакционная способность хинониминов и их аналогов: дис. ... докт. хим. наук: 02.00.03 / Бурмистров Константин Сергеевич. Днепропетровск. 1990. 444 с.
14. Авдеенко А. П., Менафова Ю. В. Активированная стерически напряженная связь C=N в N-арилсульфонил-*n*-хинонмоно- и дииминах. VI. Реакция с первичными ароматическими аминами // Журн. Орг. химии. 2000. Т. 36. Вып. 2. С. 267–275.
15. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Glorizova T. A. et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 3. P. 444–457.
16. Willstatter R., Mayer E. Ueber Chinondiimid // Ber. 1904. Bd. 37. N 2. S. 1494–1507.
17. Bryce-Smith D., Gilbert A. Oxidation of phenols to *p*-benzoquinones by peracetic acid // J. Chem. Soc. Res. 1964. P. 873–876.

## THE SYNTHESIS OF PIRAZOLE DERIVATIVES

S. Konovalova, A. Avdeenko, O. Lysenko

*Donbass State Engineering Academy,  
Akademichna Str., 72, 84313 Kramatorsk, Ukraine  
e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua*

Pyrazole derivatives are biologically active substances and are widely used as drugs. In the previous works the antipyrilquinone imines were obtained in the reaction of N-aryl (alkyl, trifluoromethyl)sulphonyl-2,6-dialkyl-1,4-benzoquinone monoimines with 4-aminoantipyrine. However, the synthesis was multistage, long-term and allowed getting the 2,6-dialkyl substituted derivatives only. The main goal of this research is to find the simple synthesis of pyrazole derivatives based on the 4-aminoantipyrine.

2,3-Dimethyl-4-(4-oxocyclohexa-2,5-dienylideneamino)-1-phenyl-1,2-dihydropyrazol-5-ones were obtained in two ways: by the reaction of 4-aminoantipyrine with 2,6-dialkyl derivatives of N-chloro-1,4-benzoquinone monoimine and by the reaction of 4-aminoantipyrine with 2,5(2,6)-dialkyl derivatives of 1,4-benzoquinone. The reactions proceeds as the 1,2-addition-elimination. The application of 1,4-benzoquinone derivatives allowed to obtain more wide range of purer products with a higher yields.

With help of PASS program (Prediction of Activity Spectra for Substances) we analyzed the possible biological activity of the synthesized compounds. They showed a high probability of analgesic, anti-inflammatory, and anticonvulsant activities.

*Key words:* 4-aminoantipyrine, N-chloro-1,4-benzoquinone monoimines, 1,4-benzoquinones, 1,2-addition-elimination.

Стаття надійшла до редколегії 01.11.2016

Прийнята до друку 04.01.2017